

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ιατρική Σχολή



Εργαστήριο Βιομαθηματικών

Υπεύθυνος καθηγητής Ζιντζαράς Ηλίας

**«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και
Κλινική Βιοπληροφορική»**

.....

Master of Science thesis

**“ A protocol for a non-interventional study for administration of
montelukast as a monotherapy for the prevention of asthma attacks in
children suffering from partially controlled bronchial asthma.”**

“ Πρωτόκολλο μη παρεμβατικής μελέτης για την χορήγηση
μοντελουκάστης, ως μονοθεραπεία, για την πρόληψη των ασθματικών
κρίσεων σε παιδιά που πάσχουν από μερικώς ελεγχόμενο βρογχικό
άσθμα.”

Τυχάλα Χριστιάνα

Επιβλέπων: Στεφανίδης Ιωάννης

Αξιολογητής 1: Δοξάνη Χρυσούλα

Αξιολογητής 2: Ζιντζαράς Ηλίας

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2017

Περιεχόμενα

Σύνοψη.....	
1. Εισαγωγή.....	01
1.1 Ιστορικό.....	01
1.2 Montelucast.....	04
2. Στόχοι Μελέτης.....	05
2.1 Κύριος Στόχος.....	05
2.2 Δευτερεύων Στόχος.....	05
3. Ηθικοί Παράμετροι.....	06
3.1 Ορθή Κλινική Πρακτική.....	06
3.2 Ενημέρωση Περί Συναίνεσης.....	06
3.3 Θέμα εμπιστευτικότητας.....	06
4. Σχεδιασμός Μελέτης.....	07
4.1 Σχέδιο Μελέτης και Διάρκεια.....	07
4.1.1 Ανεξάρτητη Συμβουλευτική Επιτροπή.....	07
4.1.2 Πληθυσμός Μελέτης.....	08
4.1.3 Πηγή Δεδομένων Μελέτης.....	08
4.1.4 Συλλογή και Καταγραφή Δεδομένων.....	08
4.2 Κριτήρια Συμμετοχής.....	08
4.2.1 Κριτήρια Ένταξης.....	08
4.2.2 Κριτήρια Αποκλεισμού.....	09
4.3 Ορισμός της περιόδου μελέτης.....	09
5. Αξιολόγηση Αποτελεσματικότητας.....	09
5.1 Μετρήσεις Μελέτης.....	09
5.1.1 Κύριες Μετρήσεις.....	09

5.1.2 Δευτερεύουσες Μετρήσεις.....	09
5.2 Αξιολόγηση Ασφάλειας.....	10
5.3 Στατιστική Ανάλυση.....	10
5.3.1 Στατιστική Ανάλυση.....	10
5.3.2 Ενδιάμεση Στατιστική Ανάλυση.....	11
5.3.3 Ασφαλής Ανάλυση.....	11
6. Ανεπιθύμητα Γεγονότα.....	12
6.1 Ορισμοί.....	12
6.2 Σοβαρότητα του Ανεπιθύμητου Συμβάντος	12
6.3 Τεκμηρίωση Ανεπιθύμητων Συμβάντων-Αναφορά	12
6.4 Υπερδοσολογία.....	13
7. Διοικητικό τμήμα.....	13
7.1 Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο	13
7.2 Διατήρηση Αρχείων.....	13
7.3 Έντυπο Αναφοράς Περιπτώσεων.....	13
8. Γλωσσάρι Συντομεύσεων.....	15
9. Βιβλιογραφία	16

ΣΥΝΟΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

<u>ΤΙΤΛΟΣ</u>	Χορήγηση μοντελουκάστης, ως μονοθεραπεία, για την πρόληψη των ασθματικών κρίσεων σε παιδιά που πάσχουν από μερικώς ελεγχόμενο βρογχικό άσθμα ηλικίας 5-14 ετών.
<u>ΕΝΔΕΙΞΗ</u>	Πρόληψη ασθματικών κρίσεων
<u>ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ</u> <u>ΥΠΟΒΑΘΡΟ</u> <u>ΚΑΙ ΣΚΕΠΤΙΚΟ</u>	Το άσθμα είναι ένα χρόνια πρόβλημα μικρών και μεγάλων. Η αντιμετώπιση και κύρια η πρόληψη των ασθματικών κρίσεων απασχολεί τους ερευνητές. Σήμερα υπάρχουν πολλά φάρμακα που κάνουν το έργο των θεραπειών ευκολότερο. Η ανάγκη όμως χορήγησης σε τακτά χρονικά διαστήματα, οι εγγενείς δυσκολίες στην λήψη των εισπνεόμενων λόγω κακής συνεργασίας με τα παιδιά, οδήγησε την έρευνα στην προσπάθεια τροποποίησης των υπαρχόντων και της παρασκευής νέων σκευασμάτων. Μια κατηγορία τέτοιων φαρμάκων είναι και τα αντιλευκοτριένια, με κύριο αντιπρόσωπο την μοντελουκάστη. Το σκεπτικό της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της δυνατότητας χορήγησης μοντελουκάστης, ως μονοθεραπεία, για την πρόληψη των κρίσεων άσθματος, επειδή το φάρμακο αυτό είναι εύληπτο (χορήγηση από το στόμα), έχει καλή αποτελεσματικότητα και έχει ελάχιστες παρενέργειες.
<u>ΣΤΟΧΟΙ</u>	A) κύριος στόχος: η πρόληψη των ασθματικών κρίσεων με την χορήγηση μόνον μοντελουκάστης B) δευτερέων στόχος: η επίτευξη της καλύτερης δυνατής συνεργασίας με τα παιδιά και τους γονείς.
<u>ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ</u> <u>ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</u>	A) κύριες μετρήσεις: Η αξιολόγηση της πορείας της μελέτης θα γίνεται κύρια με τις μετρήσεις της PEF. Φυσιολογικές θεωρούνται τιμές >80% της προβλεπόμενης. B) δευτερεύουσες μετρήσεις: Βαθμολόγηση της κατάστασης με βάση τα γνωστά κριτήρια κατηγοροποίησης του άσθματος, αξιολόγηση FEV ₁ , FEF ₂₅₋₇₅ , FVC, FEV ₁ /FVC, SatO ₂ , δερματικά (prick) tests, ακτινογραφία θώρακα, mantoux, Γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP, CPK, αλδολάση και test ιδρώτα.
<u>ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ</u> <u>ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</u>	Μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης

<u>ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ</u> <u>ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</u>	Παιδιά ηλικίας 5-14 ετών με μερικώς ελεγχόμενο άσθμα
<u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u> <u>ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ/ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ</u>	<p>A) κριτήρια εισαγωγής: ηλικία 5-14 ετών, παιδιά που πάσχουν από μερικώς ελεγχόμενο βρογχικό άσθμα και δεν παίρνουν άλλη φαρμακευτική αγωγή, έγγραφη συγκατάθεση των γονέων μετά από αναλυτική ενημέρωση</p> <p>B) κριτήρια αποκλεισμού: παιδιά που πάσχουν από νόσημα που δυνητικά μπορεί να επηρεάσει την κλινική τους εικόνα, παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα ή παρουσίασαν κατά την γέννησή τους αναπνευστική δυσχέρεια, παιδιά με τετραπληγία ή άλλες βαριές εγκεφαλοπάθειες, ή ταυτόχρονη συμμετοχή των παιδιών σε άλλη μελέτη</p>
<u>ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</u>	Η συνολική διάρκεια της μελέτης είναι δύο χρόνια
<u>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</u>	Ο αριθμός των παιδιών που προγραμματίζεται να πάρουν μέρος στην μελέτη είναι 150
<u>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</u>	<p>Είναι μια περιγραφική μελέτη ανάλυσης στην οποία θα καταγραφούν όλοι οι ασθενείς και θα αναλυθούν τα χαρακτηριστικά τους: ηλικία και φύλο, φάρμακα και χρονική διάρκεια λήψης πριν την χορήγηση της μοντελουκάστης, εκτίμηση της PEF (κύρια), βελτίωση της κλινικής κατάστασης με βάση την κλίμακα βαρύτητας άσματος, εκτίμηση των FEF_{25-75}- FEV1- FVC- FEV1/FVC, $SatO_2$, αριθμός αλλεργιογόνων, συνεργασία γονέων-παιδιών (κακή, μέτρια, καλή, πολύ καλή, άριστη)</p> <p>Με την περιγραφική στατιστική θα γίνει υπολογισμός της μέσης τιμής κάθε μεταβλητής, για τις συνεχείς μεταβλητές επιπλέον θα υπολογιστεί και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης και για τις κατηγορικές μεταβλητές ο αριθμός και το ποσοστό αυτών που συμμετέχουν σε κάθε κατηγορία. Η σύγκριση των μέσων τιμών για τον συνολικό χρόνο της μελέτης θα πραγματοποιηθεί με paired sample t-test.</p> <p>Θα γίνει εκτενής περιγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών</p> <p>Τέλος θα γίνει αναλυτική καταγραφή των παρενεργειών των φαρμάκων και άλλων πιθανών συμβάντων που θα παρουσιασθούν κατά την διάρκεια της μελέτης.</p> <p>Για την στατιστική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το στατιστικό πακέτο SPSS.</p>

SYNOPSIS

<u>TITLE</u>	Administration of montelukast as a monotherapy for the prevention of asthma attacks in children suffering from partially controlled bronchial asthma aged 5-14 years.
<u>INDICATION</u>	Prevention of asthmatic crises
<u>HISTORY</u>	Asthma is a chronic problem of all ages. Therapy and mainly preventing asthma attacks is a matter of concern to researchers. Today there are many drugs that make the therapists work easier. However, the need to provide at regular intervals the inherent difficulties in taking inhaled children due to poor co-operation with children has led research into the effort to modify existing drugs and prepare new formulations. One class of such drugs is anti-leukotrienes, with the main representative to be montelukast. The rationale for this study is to investigate the possibility of administering montelukast as a monotherapy to prevent asthma attacks as this drug is easy to be given, has good efficacy and has minimal side effects
<u>OBJECTIVES</u>	<p>A) primary objective: The prevention of asthma attacks with montelukast as monotherapy</p> <p>B) secondary objective: Achieving the best possible collaboration between children and parents</p>
<u>EFFICACY ASSESSMENTS</u>	<p>A) primary efficacy endpoints: The evaluation of the course of the study will be done primarily with the PEF measurements. Physiological values are considered to be > 80% of the predicted</p> <p>B) secondary efficacy endpoints: Status evaluation based on well-known criteria for asthma categorization, FEV1, FEF25-75, FVC, FEV1 / FVC, SatO2, prick, chest X-ray, mantoux, Blood Generated, TCR, CRP, CPK, aldolase and test Sweat</p>
<u>STUDY TYPE</u>	A non-interventional observational study
<u>STUDY POPULATION</u>	Children aged 5-14 years with partially controlled asthma
<u>INCLUSION /EXCLUSION CRITERIA</u>	<p>A) inclusion criteria: Aged 5-14, children suffering from partially controlled bronchial asthma and no other medication is given, written consent of parents after detailed information</p> <p>B) exclusion criteria: Children with diseases that may potentially affect their clinical profil, children born prematurely or at the time of their birth with breathing difficulties, children with quadriplegia or other severe encephalopathies, concurrent participation of children in another study</p>

<u>STUDY DURATION</u>	The total duration of the study is two years
<u>NUMBER OF PATIENTS</u>	The number of children that is estimated to take part in the study is 150
<u>STATISTICAL ANALYSIS</u>	<p>It is a descriptive analysis study in which all patients will be recorded and their characteristics will be analyzed: age and sex, drugs and duration of dosing prior to montelukast administration, PEF assessment (primary), improvement in gravity Asthma, assessment of FEF25-75- FEV1- FVC- FEV1 / FVC, SatO2, number of allergens, parent-child collaboration (poor, moderate, good, very good, excellent).</p> <p>Descriptive statistics will be used to calculate the mean of each variable, for the continuous variables the 95% confidence interval will be calculated and for the category variables the number and percentage of those participating in each category. Paired sample t-test will be used to compare the means of the whole study period in order to be clear if there is statistically significant difference .</p> <p>An extensive description of the demographic features will be made. Finally, a detailed record of the side effects of the drugs and other possible events that will be presented during the study.</p> <p>The statistical package SPSS will be used for the statistical analysis.</p>

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ιστορικό-άσθμα

Το άσθμα είναι ένα χρόνιο φλεγμονώδες νόσημα των αεραγωγών που, με διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα, επηρεάζει την ζωή πολλών συνανθρώπων μας¹. Ο Ιπποκράτης πρώτος εισήγαγε τον όρο «άσθμα», πιθανότατα όμως να περιελάμβανε σ' αυτόν και άλλα αίτια δύσπνοιας². Σύμφωνα με τελευταίες μελέτες η συχνότητά του στον παιδικό πληθυσμό είναι περίπου 15%, ανάλογα με την μελέτη και την χώρα στην οποία έγινε αυτή³. Τα κύρια συμπτώματα είναι βήχας, δύσπνοια και αίσθημα περίσφιξης στον θώρακα. Οι συχνότερες λέξεις που εκφέρονται εκ μέρους των γονιών είναι «χουρчуουρητό» και «βράσιμο». Τα συμπτώματα του άσθματος ελέγχονται με φάρμακα, τα οποία χορηγούνται τόσο κατά την διάρκεια των ασθματικών κρίσεων, όσο και μακροχρόνια για την πρόληψη αυτών. Τα φάρμακα τα οποία διαθέτουν σήμερα οι παιδίατροι στην φαρέτρα τους είναι αποτελεσματικά, χωρίς πολλές παρενέργειες και εύληπτα από τους μικρούς ασθενείς. Επειδή όμως αρκετές φορές είναι απαραίτητη η χορήγηση φαρμάκων για μεγάλο χρονικό διάστημα, οι θεραπευτές και οι ερευνητές προβληματίζονται για τις πιθανές παρενέργειές τους, ιδιαίτερα στους μικρούς ασθενείς. Ένα άλλο πρόβλημα είναι ο ψυχικός κάματος των παιδιών από την μακροχρόνια λήψη των φαρμάκων και την «αυστηρή» αποφυγή των αλλεργιογόνων. Έτσι καθίσταται αναγκαία η χρήση φαρμάκων με όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (μεσοδιάστημα) μεταξύ των δόσεων και καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων. Η πλήρης ίαση θα ήταν το άριστο αποτέλεσμα για τα παιδιά και τους γονείς, οι οποίοι πολύ συχνά αμφισβητούν τόσο την επιστημονική κατάρτιση των ιατρών, όσο και την αποτελεσματικότητα των χορηγουμένων φαρμάκων. Έτσι γίνεται διαρκής προσπάθεια για την βελτίωση των ήδη χορηγουμένων φαρμάκων και την προσθήκη νέων ομάδων σκευασμάτων. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων αποτελούν μία από αυτές τις ομάδες αντιασθματικών φαρμάκων που βρίσκονται σε κυκλοφορία από το 1996 σε πολλές χώρες, μεταξύ των οποίων είναι και η χώρα μας.

Σύνθεση και μεταβολισμός των λευκοτριενίων

Το 1940 οι Kellaway και Trethewie παρατήρησαν ότι οι πνεύμονες των ευαισθητοποιημένων ινδικών χοιριδίων όταν διεγερθούν με αντιγόνα παράγουν μία ουσία, η οποία προκαλεί την σύσπαση των λειών μυϊκών ινών των βρόγχων και την ονόμασαν «βραδέως αντιδρώσα ουσία της αναφυλαξίας»⁴. Πολύ αργότερα το 1979 οι Borgeat και Samuelson διαπίστωσαν ότι η ουσία αυτή αποτελείται από παράγωγα του μεταβολικού καταρράκτη του αραχιδονικού οξέως, τα οποία ονόμασαν λευκοτριένια⁵. Τα ονόμασαν δε έτσι, επειδή παράγονται από τα λευκά αιμοσφαίρια και περιέχουν μια συνδεδεμένη τριάδα διπλών δεσμών στο άκρο. Η παραγωγή των

λευκοτριενίων επιτυγχάνεται με την συνεργική δράση διαφόρων ενζύμων, εξαρτάται από την διαθεσιμότητα ελεύθερου αραχιδονικού οξέος στα κύτταρα και επηρεάζεται από ενδογενείς (π.χ. κυτοκίνες, χυμοκίνες) και εξωγενείς (π.χ. διαιτητικοί, τοξίνες) παράγοντες. Τα βασικότερα κύτταρα που παράγουν λευκοτριένια είναι τα ηωσινόφιλα, τα σιτευτικά, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα^{6,7,8,9,10}. Η σύνθεση των λευκοτριενίων γίνεται από το αραχιδονικό οξύ της κυτταρικής μεμβράνης μέσω της δράσης της 5-λιποξυγενάσης και μιας δεσμευμένης στην μεμβράνη πρωτεΐνης που την ενεργοποιεί (5-lipoxygenase-activating protein)^{11,12,13,14,15}. Το αραχιδονικό οξύ αρχικά μεταβολίζεται σε λευκοτριένιο A₄ (LTA₄), το οποίο είναι ασταθές μόριο και μετατρέπεται είτε σε λευκοτριένιο B₄ (LTB₄), είτε σε λευκοτριένιο C₄ (LTC₄). Το λευκοτριένιο C₄ ακολούθως μεταφέρεται εξωκυττάρια όπου μετατρέπεται σε λευκοτριένιο D₄ (LTD₄) και στην συνέχεια σε λευκοτριένιο E₄ (LTE₄)³. Τα λευκοτριένια C₄, D₄ και E₄ ονομάζονται και κυστεϊνικά λευκοτριένια (cystLT) και αποδομούνται γρήγορα, αν και το λευκοτριένιο E₄ ανιχνεύεται στα ούρα^{16,17}. Τα cystLT ανιχνεύονται σε βρογχιολοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με άσθμα και τα επίπεδά τους αυξάνονται μετά από δοκιμασίες πρόκλησης^{18,19}. Η κρίση άσματος μετά από κόπωση σε παιδιά συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων του LTE₄ στα ούρα, χωρίς όμως να σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου²⁰.

Βιολογική δράση των λευκοτριενίων

Η βιολογική δράση των λευκοτριενίων ασκείται μέσω διαντιδράσεων με ειδικούς υποδοχείς που είναι συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνη στην διαμεμβρανική θέση 7 των κυττάρων στόχων (π.χ μαστοκύτταρα). Τα λευκοτριένια προκαλούν σημαντικό βρογχόσπασμο, αυξάνουν την έκκριση βλέννας και την διαπερατότητα των αγγείων και προσελκύουν στον χώρο φλεγμονής ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα επιστρατεύοντάς τα^{21,22}. Είναι πολύ πιθανόν τα λευκοτριένια να προκαλούν υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και του βρογχικού επιθηλίου^{16,21,23}. Επίσης αυξάνονται οι ενδείξεις ότι τα λευκοτριένια επηρεάζουν την αναπνευστική λειτουργία τροποποιώντας την δράση των νευροδιαβιβαστών (ακετυλοχολίνη)^{16,21,24}. Το LTB₄ εκτός των παραπάνω δράσεων εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση T-λεμφοκυττάρων στον τόπο φλεγμονής στην περίπτωση του άσματος. Τα cystLT είναι ισχυροί μεσολαβητές στην πρόκληση βρογχόσπασμου, πολύ ισχυρότεροι της ισταμίνης και ο αποκλεισμός τον υποδοχέων τους αποδυναμώνει την βρογχοσπαστική τους δράση. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει τον κεντρικό ρόλο των λευκοτριενίων στην πρόκληση βρογχόσπασμου. Επιπλέον τα cystLT συνεισφέρουν στην μετανάστευση και παραμονή των κυττάρων φλεγμονής στους πνεύμονες, αυξάνουν την διαπερατότητα των αγγείων και επάγουν την παραγωγή κυτοκινών από τα σιτευτικά κύτταρα και τα ηωσινόφιλα. Τέλος τα cystLT επηρεάζουν την ανάπτυξη, την μετακίνηση και την ανοσοτροποποιητική λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν

τα λευκοτριένια στην παθογένεια του άσθματος καθώς είναι γνωστή η σημασία των δενδριτικών κυττάρων στην λειτουργία των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.

Το παιδικό άσθμα είναι ένα χρόνια νόσημα που «βασανίζει» κύρια τους μικρούς ασθενείς αλλά και τους γονείς τους. Οι συχνές επισκέψεις στο τμήμα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων και οι απουσίες από το σχολείο αποτελούν βραχνά για παιδιά και γονείς. Επίσης πάντα ελλοχεύει ο κίνδυνος οι δυσκολίες που παρουσιάζονται στα ασθματικά παιδιά κατά την διάρκεια αθλητικών δραστηριοτήτων να τα οδηγήσουν σε πλήρη απόσυρση από αυτές. Σήμερα τα φάρμακα τα οποία είναι διαθέσιμα στην αντιμετώπιση των κρίσεων άσθματος και της πρόληψης αυτών είναι πολλά, με εξαιρετική αποτελεσματικότητα και με λίγες πιθανές παρενέργειες. Παρά ταύτα επειδή τα περισσότερα φάρμακα είναι εισπνεόμενα παρουσιάζονται εγγενείς δυσκολίες κατά την χορήγησή τους. Παρακάτω περιγράφονται μερικές από αυτές: α) οι ταχείας δράσης β2 διεγέρτες πρέπει να χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις και σε πολύ μικρά μεσοδιαστήματα. β) η χορήγηση των εισπνεόμενων σε παιδιά κάτω των πέντε ετών γίνεται με ειδικές μάσκες, οπότε παρουσιάζονται αρκετά προβλήματα κατά την χρήση τους, γ) η μακροχρόνια χορήγηση των φαρμάκων προκαλεί κάματο στους μικρούς ασθενείς, αλλά και στους γονείς τους. δ) οι πιθανές παρενέργειες, κύρια των στεροειδών, προκαλούν δυσφορία στους γονείς, η οποία επιτείνεται όταν δεν «βλέπουν» τα επιθυμητά αποτελέσματα. ε) η παραπληροφόρηση εκ μέρους κάποιων «ειδημόνων» δυσκολεύει αφάνταστα το έργο των θεραπειών. Για όλους αυτούς τους λόγους εδώ και πολλά χρόνια οι ερευνητές προσπαθούν να παράξουν φάρμακα τα οποία να είναι αποτελεσματικά, με ελάχιστες παρενέργειες, σε όσο το δυνατόν λιγότερες ημερήσιες δόσεις και λιγότερο χρονικό διάστημα χορήγησης. Μια τέτοια ομάδα φαρμάκων είναι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων με κύριο αντιπρόσωπο την μοντελουκάστη. Η μοντελουκάστη είναι φάρμακο που χορηγείται από του στόματος, έχει ελαχιστότατες παρενέργειες και έχει απλό δοσολογικό σχήμα (μία ταμπλέτα κάθε βράδυ). Επίσης η γεύση των διαφόρων σκευασμάτων που κυκλοφορούν είναι ιδιαίτερα καλή και δεν δημιουργεί προβλήματα συμμόρφωσης εκ μέρους των παιδιών. Στην παρούσα μελέτη θα διερευνηθεί η δυνατότητα χορήγησης μοντελουκάστης ως μονοθεραπείας στην πρόληψη των ασθματικών κρίσεων σε παιδιά που πάσχουν από μερικώς ελεγχόμενο άσθμα. Στην επόμενη σελίδα παρατίθεται πίνακας με την σταδιοποίηση του βρογχικού άσθματος.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Χαρακτηριστικό	Ελεγχόμενο	Μερικώς ελεγχόμενο (όταν υπάρχει κάποιο χαρακτηριστικό σε οποιαδήποτε εβδομάδα)	Μη ελεγχόμενο
Ημερήσια συμπτώματα	2 ή <2/εβδομάδα	>2/εβδομάδα	3 ή >3 χαρακτηριστικά από το μερικώς ελεγχόμενο άσθμα παρόντα σε οποιαδήποτε εβδομάδα
Περιορισμός δραστηριοτήτων	Κανένας	Οποιαδήποτε	
Νυκτερινά συμπτώματα/ αφυπνίσεις	Καθόλου	Οποιαδήποτε	
Ανάγκη για ανακουφιστική θεραπεία	2 ή <2/εβδομάδα	>2/εβδομάδα	
Πνευμονική λειτουργία (PEF-FEV ₁)	Φυσιολογική	<80% της προβλεπόμενης ή προσωπικής βέλτιστης (εάν είναι γνωστή) οποιαδήποτε ημέρα	
Παροξύνσεις	Καθόλου	1 ή >1/έτος	1 σε οποιαδήποτε εβδομάδα

1.2 Μοντελουκάστη (ανταγωνιστής των υποδοχέων των λευκοτριενίων)

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων είναι μια ομάδα φαρμάκων με ευρεία χρήση στην αντιμετώπιση φλεγμονοδών νοσημάτων αλλεργικής αιτιολογίας (άσθμα, ρινίτιδα κλπ). Είναι φάρμακα αποτελεσματικά, εύληπτα, με απλό δοσολογικό σχήμα και χωρίς σημαντικές παρενέργειες^{25,26,27}. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: Πεπτικές διαταραχές (κύρια κοιλιακά άλγη, δυσπεψία και διάρροια), κόπωση, πυρετός, ζάλη, κεφαλαλγία, αϋπνία, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, κνησμός, κλπ.), αρθραλγίες και μυαλγίες. Η μοντελουκάστη (montelukast) είναι ένας ανταγωνιστής υποδοχέων λευκοτριενίων που έχει μελετηθεί εκτενώς κυρίως στην αντιμετώπιση του άσθματος και της βρογχολίτιδας. Η μοντελουκάστη παρουσιάζει πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του άσθματος μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα^{28,29,30,31}, στην κρίση άσθματος μετά από άσκηση ή εισπνοή ψυχρού αέρα^{32,33}, στο άσθμα μετά από λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (π.χ. ασπι-

ρίνη) και στην αντιμετώπιση του χρόνιου άσθματος. Ακολουθεί συνοπτική αναφορά στο μερικώς ελεγχόμενο άσθμα, εξαιτίας του γεγονότος ότι αφορά την μελέτη μας. Πρόσφατες διπλές τυφλές μελέτες ελεγχόμενες με placebo σε ασθενείς με ελεγχόμενο ή μερικώς ελεγχόμενο άσθμα έδειξαν σημαντική στατιστική βελτίωση τόσο σε αντικειμενικές, όσο και σε υποκειμενικές παραμέτρους του άσθματος, όπως υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων, FEV1 και βαθμολογία βαρύτητας του άσθματος^{34,35,36}. Η μοντελουκάστη ήταν επίσης πολύ αποτελεσματική, καλά ανεκτή και ασφαλής σε σύγκριση με το placebo όταν χρησιμοποιήθηκε στην αντιμετώπιση μερικώς ελεγχόμενου άσθματος σε παιδιά ηλικίας 6-14 ετών. Ένα άλλο συμπέρασμα ήταν ότι η μοντελουκάστη αυξάνει την δράση των β2 διεγερτών όταν συγχρησιμοποιούνται. Επίσης η χορήγηση μοντελουκάστης στην αντιμετώπιση ασθματικής κρίσης συνέβαλε στην μείωση της χορηγούμενης δόσης των στεροειδών³⁷. Σε ασθενείς με άσθμα μερικώς ελεγχόμενο χορηγήθηκε μοντελουκάστη σε δοσολογία 10mg/24ώρο και διαπιστώθηκε ότι είχε την ίδια αποτελεσματικότητα με την χορήγηση εισπνεόμενης μπεκλομεθαζόνης σε δόση 400μg/24ωρο³⁸. Για την εξαγωγή όμως ασφαλών συμπερασμάτων είναι απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων κλινικών μελετών.

2. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.1 Κύριος στόχος

Η αντιμετώπιση των ασθματικών κρίσεων γίνεται με την χρήση β2 διεγερτών μόνων τους ή σε συνδυασμό με κάποιο στεροειδές. Για την πρόληψη των κρίσεων η κύρια ομάδα φαρμάκων είναι τα στεροειδή. Η ελάττωση της χρήσης των στεροειδών για την πρόληψη των κρίσεων αποτελεί στόχο των θεραπειών και επιθυμία-απαίτηση των γονέων και των μικρών ασθενών. Κύριος στόχος της μελέτης είναι η διερεύνηση της δυνατότητας χορήγησης μόνον μοντελουκάστης στην πρόληψη των ασθματικών κρίσεων σε παιδιά με μερικώς ελεγχόμενο άσθμα ηλικίας 5-14 ετών. Με αυτό τον τρόπο θα επιτευχθεί η αποφυγή χορήγησης στεροειδών φαρμάκων. Στην αντιμετώπιση των κρίσεων εκτός από τους β2 διεγέρτες θα χορηγείται και μοντελουκάστη καθώς, όπως ήδη έχει προαναφερθεί, αυξάνει την αποτελεσματικότητά τους.

2.2 Δευτερεύων στόχος

Δευτερεύων στόχος είναι η εμπέδωση πνεύματος συνεργασίας μεταξύ ερευνητών και γονέων-παιδιών καθώς οι δυσκολίες στην λήψη του συγκεκριμένου φαρμάκου είναι ελάχιστες. Η επιτυχία του συγκεκριμένου στόχου θα βασίζεται στην αναλυτική ενημέρωση των παιδιών και των γονέων τους σχετικά με την βαρύτητα της νόσου, τον λόγο επιλογής του συγκεκριμένου φαρμάκου και τον χρόνο διάρκειας της θεραπείας.

3. ΗΘΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

3.1 Ορθή Κλινική Πρακτική

Η μελέτη αυτή θα διεξαχθεί σύμφωνα με την Ορθή Κλινική Πρακτική (good clinical practice GCP) όπως ορίζεται από την Διεθνή Διάσκεψη Εναρμόνισης (ICH) και σύμφωνα με τις αρχές δεοντολογίας που διέπουν την Οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Επιπλέον, η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Το πρωτόκολλο, οι τροποποιήσεις του και η συναίνεση των συμμετεχόντων, κατόπιν ενημέρωσης, θα τυγχάνουν έγκρισης IRB / IEC πριν από την έναρξη της μελέτης.

3.2 Ενημέρωση περί συναίνεσης

Οι ερευνητές πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι συμμετέχοντες ή, σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου η συγκατάθεση δεν μπορεί να δοθεί από τους ίδιους, οι νομικά αποδεκτοί εκπρόσωποί τους είναι σαφώς και πλήρως ενημερωμένοι σχετικά με το σκοπό, τους πιθανούς κινδύνους και άλλα κρίσιμα ζητήματα της μελέτης, στην οποία εθελοντικά συμμετέχουν. Η ελεύθερη έγγραφη συναίνεση πρέπει να λαμβάνεται από κάθε άτομο. Τα άτομα που δεν μπορούν να δώσουν γραπτή συγκατάθεση, μπορούν να εγγραφούν στην μελέτη μόνο με την συγκατάθεση ενός νομικά αποδεκτού εκπροσώπου. Οι συμμετέχοντες πρέπει επίσης να ενημερώνονται για την φύση της μελέτης, στο βαθμό που είναι εφικτή η κατανόησή της και αν είναι σε θέση να υπογράψουν προσωπικά το έντυπο συγκατάθεσης, να το κάνουν το συντομότερο δυνατόν. Θα καθίσταται σαφές από τον ερευνητή το δικαίωμα ενός συμμετέχοντα που δεν είναι σε θέση να δώσει την γραπτή συγκατάθεσή του, αλλά είναι σε θέση να σχηματίσει γνώμη και να αξιολογήσει αυτές τις πληροφορίες, να αρνηθεί την συμμετοχή ή να αποσυρθεί από την μελέτη ανά πάσα στιγμή. Οι συμμετέχοντες μπορούν να αναιρέσουν την συγκατάθεσή τους για συμμετοχή τους στην μελέτη αν και όποτε το θελήσουν. Σε περίπτωση που ένας συμμετέχων αποσύρει την συγκατάθεσή του για την λήψη φαρμάκου της μελέτης, ο ιστότοπος επιτρέπει (με την συγκατάθεση του συμμετέχοντα) να συνεχίσει να έρχεται σε επαφή με τον ερευνητή, τον γενικό ιατρό και οποιονδήποτε άλλο ιατρό ή πάροχο ιατρικής περίθαλψης για την συλλογή δεδομένων παρακολούθησης αποτελεσμάτων και επιβίωσης.

3.3 Θέμα εμπιστευτικότητας

Οι ερευνητές και ο χορηγός θα διατηρήσουν την εμπιστευτικότητα όλων των συμμετεχόντων στην μελέτη, σύμφωνα με τους Κανονισμούς Πλαίσιο Ελέγχου και τους τοπικούς κανονισμούς. Ο ερευνητής πρέπει να διασφαλίσει ότι διατηρείται η ανωνυμία του συμμετέχοντα. Στα eCRF ή σε άλλα έγγραφα που υποβάλλονται στον χορηγό ή στο CRO, τα θέματα θα πρέπει να αναγνωρίζονται με ένα μοναδικό αναγνωριστικό αντικειμένου όπως σχεδιάστηκε από τον χορηγό. Το προσωπικό του χορηγού του οποίου οι ευθύνες απαιτούν πρόσβαση σε δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα, θα πρέπει να συμφωνεί να διατηρεί εμπιστευτική την ταυτότητα των θεμάτων της μελέτης.

4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

4.1 Σχεδιασμός μελέτης και διάρκεια

Πρόκειται για μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης καθόσον περιλαμβάνει παιδιά με μερικώς ελεγχόμενο άσθμα, τα οποία θα λαμβάνουν μοντελουκάστη ως μονοθεραπεία για την πρόληψη των ασθματικών κρίσεων και θα παρακολουθηθούν για 2 χρόνια. Επίσης έχει τον χαρακτήρα μη παρεμβατικής μελέτης και δεν μεταβάλλει την κλινική διαχείριση των ασθενών. Σκοπός της είναι να αποδειχτεί αν η μοντελουκάστη μπορεί να αποτελέσει μονοθεραπεία στην πρόληψη των κρίσεων άσματος σε παιδιά 5-14 ετών με μερικώς ελεγχόμενο άσθμα. Στην πρώτη επίσκεψη του παιδιού θα λαμβάνεται αναλυτικό ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό με εστίαση κυρίως στο αναπνευστικό σύστημα και θα αξιολογούνται οι πληροφορίες που θα σχετίζονται με τις ασθματικές κρίσεις, την φαρμακευτική αντιμετώπισή τους, καθώς και την πρόληψη αυτών. Θα ακολουθεί πλήρης αντικειμενική εξέταση όλων των συστημάτων. Στην συνέχεια θα διενεργείται σπироμέτρηση (δυναμικές ροές, δυναμικοί όγκοι : PEF, FEF₂₅₋₇₅, FEV1, FVC, FEV1/FVC) και παλμική μέτρηση του κορεσμού σε οξυγόνο στο αίμα(SatO₂). Ο παρακλινικός έλεγχος θα περιλαμβάνει: ακτινογραφία θώρακα για αποκλεισμό πνευμονίας, όγκων και συγγενών διαμαρτιών των πνευμόνων, ύπαρξης ξένου σώματος στους βρόγχους, φυματίωσης και όγκων του μεσοθωρακείου. Γενική αίματος, Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) για ανίχνευση ύπαρξης μικροβιακής ή ιογενούς λοίμωξης. φυματινοαντίδραση mantoux για αποκλεισμό της φυματίωσης. Κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) και αλδολάση για αποκλεισμό νευρομυϊκών παθήσεων, αν και όλες σχεδόν έχουν ήδη κλινική εκδήλωση στην ηλικία αυτή. Δερματικά tests για εντοπισμό πιθανών αλλεργιογόνων τόσο για αποφυγή τους, όσο και για καλύτερη κατανομή στον χρόνο της χρήσης της μοντελουκάστης. Στην συνέχεια θα χορηγείται μοντελουκάστη στην προβλεπόμενη ανά ηλικία δόση (5mg κάθε βράδυ στις ηλικίες 5-12 ετών και 10mg στα μεγαλύτερα παιδιά) και θα παρακολουθούνται τα παιδιά τους δύο πρώτους μήνες ανά δεκαπενθήμερο και ακολούθως ανά δίμηνο μέχρι το τέλος της μελέτης. Η παρακολούθηση των παιδιών πέραν του κλινικού ελέγχου θα περιλαμβάνει σπироμέτρηση (δυναμικές ροές, δυναμικοί όγκοι : PEF, FEF₂₅₋₇₅, FEV1, FVC, FEV1/FVC) και παλμική μέτρηση του κορεσμού σε οξυγόνο στο αίμα(SatO₂). Αξίζει να σημειωθεί ότι η αξιολόγηση της πορείας της νόσου θα γίνεται κύρια με την PEF. Ο χρόνος χορήγησης της μοντελουκάστης θα είναι σταθερός για όλα τα παιδιά και θα σχετίζεται με το αλλεργικό αίτιο.

4.1.1 Ανεξάρτητη συμβουλευτική επιτροπή

Μια ανεξάρτητη συμβουλευτική επιτροπή θα επιβλέπει επιστημονικά και λειτουργικά την μελέτη. Η επιτροπή θα αξιολογεί τα τρέχοντα αποτελέσματα της μελέτης δύο φορές το χρόνο.

4.1.2 Πληθυσμός Μελέτης

Το υλικό της μελέτης θα αποτελέσουν 150 παιδιά ηλικίας 5-14 ετών με μερικώς ελεγχόμενο άσθμα, τα οποία θα λαμβάνουν αποκλειστικά μοντελουκάστη για την πρόληψη των ασθματικών κρίσεων. Τα παιδιά κάτω των πέντε ετών αποκλείονται από την μελέτη γιατί αφενός μεν είναι δύσκολη η συνεργασία τους στην τέλεση της σπироμέτρησης, αφετέρου δε τα δερματικά tests στην ηλικία αυτή έχουν μειωμένη αξιοπιστία. Οι πιθανές ασθματικές κρίσεις θα αντιμετωπίζονται με την χορήγηση εισπνεόμενου β2 διεγέρτη ταχεία δράσης σε συνδυασμό με μοντελουκάστη. Το όφελος της μελέτης είναι η προσπάθεια της πλήρους απεμπλοκής των μικρών ασθενών από την χορήγηση στεροειδών και των πιθανών παρενεργειών τους.

4.1.3 Πηγή Δεδομένων Μελέτης

Τα παιδιά που θα λάβουν μέρος στην μελέτη θα παρακολουθούνται στο ιατρείο παιδικού άσθματος του νοσοκομείου. Στην μελέτη θα συμμετέχουν εκτός από το νοσοκομείο και πέντε κέντρα υγείας του νομού, με τα οποία θα επιδιωχθεί αμοιβαία συνεργασία. Η σπироμέτρηση και όλος ο παρακλινικός έλεγχος θα γίνεται στο νοσοκομείο από ειδικά εκπαιδευμένη ομάδα υγειονομικού προσωπικού, της οποίας επικεφαλής θα είναι εξειδικευμένος παιδίατρος.

4.1.4 Συλλογή και καταγραφή δεδομένων

Τα δεδομένα θα εισάγονται σε ηλεκτρονικό CRF από άτομα τα οποία θα έχουν λάβει την απαραίτητη για τον σκοπό αυτό εκπαίδευση. Ταυτόχρονα θα υπάρχουν αυτόματα προγράμματα επικύρωσης, με τα οποία θα ελέγχονται οι αποκλίσεις των δεδομένων. Τα στοιχεία πριν την μεταφορά τους στο CRO θα επιβεβαιώνονται ή θα διορθώνονται. Ο επικεφαλής της ερευνητικής ομάδας θα υποχρεούται να πιστοποιεί ότι τα δεδομένα που εισήχθησαν στο ηλεκτρονικό CRF είναι πλήρη και ακριβή.

4.2 Κριτήρια συμμετοχής

4.2.1 Κριτήρια εισαγωγής

- . ηλικία 5-14 ετών
- . παιδιά που πάσχουν από μερικώς ελεγχόμενο βρογχικό άσθμα
- . παιδιά που δεν παίρνουν άλλα φάρμακα
- . έγγραφη συγκατάθεση των γονέων μετά από αναλυτική ενημέρωση

4.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

- . παιδιά που πάσχουν από νόσημα που δυνητικά μπορεί να επηρεάσει την κλινική τους εικόνα (αναφέρονται αναλυτικά στο σχεδιασμό της μελέτης).
- . παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα ή παρουσίασαν κατά την γέννησή τους αναπνευστική δυσχέρεια.
- . παιδιά με τετραπληγία ή άλλες βαριές εγκεφαλοπάθειες
- . παιδιά που συμμετέχουν ταυτόχρονα σε άλλη μελέτη.

4.3 Ορισμός της περιόδου της μελέτης

Η χρονική διάρκεια της παρούσας μελέτης θα είναι δύο χρόνια (από 1/9/2017 έως 30 /8/2019). Ο χρόνος αυτός είναι αρκετός τόσο για την συγκέντρωση του απαιτούμενου αριθμού παιδιών, όσο και για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

5.1 Μετρήσεις της μελέτης

5.1.1 Κύριες Μετρήσεις

Η σπιρομέτρηση και πιο συγκεκριμένα η PEF είναι η κύρια μέτρηση, με την οποία θα γίνεται η αξιολόγηση της πορείας του ασθενή. Φυσιολογικές θεωρούνται οι τιμές που είναι μεγαλύτερες του 80% των προβλεπόμενων τιμών για το φύλο, την ηλικία, το βάρος και το ύψος των ασθενών.

5.1.2 Δευτερεύουσες Μετρήσεις

- . αντικειμενική εκτίμηση της βελτίωσης της κλινικής εικόνας του ασθενή (βαθμολόγηση της βαρύτητας της κατάστασης με τα γνωστά κριτήρια, κύρια με την επισκόπηση και την ακρόαση των πνευμόνων).
- . σπιρομετρικός έλεγχος (δυναμικές ροές, δυναμικοί όγκοι: FEF₂₅₋₇₅, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC) του ασθενή τόσο στην έναρξη, όσο και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά την διάρκεια της μελέτης και στο τέλος αυτής. Παθολογικές θεωρούνται οι τιμές που είναι χαμηλότερες του 80% από τις προβλεπόμενες για το φύλο, την ηλικία, το βάρος και το ύψος των ασθενών. Με αυτές τις παραμέτρους μπορούμε να αξιολογήσουμε με μεγάλη ακρίβεια την κατάσταση στην οποία βρίσκονται τόσο οι βρόγχοι, όσο και τα βρογχιόλια των πνευμόνων.
- . παλμική μέτρηση του κορεσμού σε οξυγόνο στο αίμα (SatO₂), συνεπικουρικά με την σπιρομέτρηση. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι ο SatO₂ είναι πολύ αξιόπιστος δείκτης της βαρύτητας της νόσου.

- . ακτινογραφία θώρακα
- . mantoux
- . αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, ο οποίος περιλαμβάνει: Γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP, CPK, αλδολάση
- . έλεγχος της αλλεργίας με δερματικά (prick) tests
- . test ιδρώτα

5.2 Αξιολόγηση Ασφαλείας

Οι αξιολογήσεις ασφάλειας θα περιλαμβάνουν τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τα φάρμακα (ΑΕ) και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAE).

5.3 Στατιστική Ανάλυση

5.3.1 Στατιστική Ανάλυση

Η παρούσα μελέτη είναι μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης και θα καταγραφούν τα εξής χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών:

- . αριθμός των παιδιών που θα συμμετάσχουν στην μελέτη
- . ηλικία και φύλο
- . PEF πριν και μετά την χορήγηση μοντελουκάστης
- . χρονική διάρκεια λήψης φαρμάκων πριν την χορήγηση της μοντελουκάστης και ο χρόνος χορήγησης αυτής
- . βελτίωση της κλινικής κατάστασης με βάση την κλίμακα βαρύτητας άσθματος
- . FEF₂₅₋₇₅, FEV1, FVC, FEV1/FVC
- . SatO₂
- . αριθμός αλλεργιογόνων
- . συνεργασία γονέων-παιδιών (κακή, μέτρια, καλή, πολύ καλή, άριστη)

Με την περιγραφική στατιστική θα γίνει υπολογισμός της μέσης τιμής κάθε μεταβλητής, για τις συνεχείς μεταβλητές επιπλέον θα υπολογιστεί και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης και για τις κατηγορικές μεταβλητές ο αριθμός και το ποσοστό αυτών που συμμετέχουν σε κάθε κατηγορία. Θα υπολογιστούν πριν την χορήγηση της μοντελουκάστης ο μέσος αριθμός των ασθματικών κρίσεων, ο μέσος χρόνος και η μέση δοσολογία χορήγησης β2 διεγέρτη, ο μέσος χρόνος χορήγησης στεροειδών και οι μέσες τιμές των PEF(κύρια), FEF₂₅₋₇₅, FEV1, FVC, FEV1/FVC και SatO₂. Μετά την

χορήγηση της μοντελουκάστης θα υπολογιστούν ο μέσος χρόνος χορήγησής της, ο μέσος αριθμός αλλεργιογόνων και ο μέσος αριθμός περιστατικών ανά εποχή του έτους. Θα επιχειρηθεί επίσης να συγκριθούν οι αριθμοί των γονέων-παιδιών με βάση το επίπεδο συνεργασίας (κακή, μέτρια, καλή, πολύ καλή, άριστη). Η σύγκριση των μέσων τιμών των PEF θα πραγματοποιηθεί με *paired sample t-test* σε στάθμη σημαντικότητας $p\text{-value}=0,05$, προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπάρχει σημαντική στατιστική διαφορά.

Ο προγραμματισμένος αριθμός των παιδιών για την παρούσα μελέτη είναι 150. Υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό γύρω στο 10% των ασθενών είτε θα αποχωρίσουν για κάποιο λόγο από την μελέτη, είτε η συλλογή πληροφοριών θα είναι ανεπαρκής. Άρα υπολογίζεται ότι ο τελικός αριθμός των συμμετεχόντων στην μελέτη θα είναι 135. Θα γίνει πλήρης αναφορά των ασθενών που θα αποχωρήσουν πρόωρα από την μελέτη και θα αναλύονται οι λόγοι της αποχώρησης.

Θα γίνει εκτενής περιγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών.

Δεν θα γίνει ανάλυση των συμμεταβλητών της μελέτης.

5.3.2 Ενδιάμεση Στατιστική Ανάλυση

Θα γίνει μια ενδιάμεση ανάλυση αναφορικά με την μέτρηση της κύριας έκβασης (η αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης στην πρόληψη των ασθματικών κρίσεων με βάση τις παραμέτρους που προαναφέρθηκαν) στα πρώτα 50 παιδιά που θα ολοκληρώσουν την περίοδο παρατήρησης. Αυτό θα πραγματοποιηθεί για να καταστεί δυνατή μια πρώτη ενημέρωση της επιστημονικής κοινότητας.

Τέλος θα γίνει αναλυτική καταγραφή των παρενεργειών των φαρμάκων και πιθανών άλλων συμβαμάτων που θα παρουσιασθούν κατά την διάρκεια της μελέτης.

Για την στατιστική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το στατιστικό πακέτο SPSS.

5.3.3 Ασφαλής Ανάλυση

Σε αυτή την μελέτη πρόκειται να καταγράψουμε τα περιστατικά που συσχετίζουν το φάρμακο με: τα ανεπιθύμητα συμβάντα, τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, η τα ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν στην διακοπή της μελέτης/φαρμάκου χρησιμοποιώντας την περιγραφική στατιστική μέσω SPSS. Θα παρατηρήσουμε το ποσοστό των ασθενών, καθώς και τον ακριβή αριθμό, των ασθενών που θα αναπτύξουν ΑΕ, SAE και ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν σε διακοπή της μελέτης/ φαρμάκου μέσω SPSS.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ

6.1 ορισμοί

Ένα Ανεπιθύμητο Συμβάν (ΑΕ) είναι οποιοδήποτε δυσάρεστο ιατρικό περιστατικό σε έναν ασθενή που συμμετέχει σε κλινική έρευνα και του έχει χορηγεί ένα φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο δεν έχει απαραίτητως σχέση με αυτή τη θεραπεία. Ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (SAE) είναι οποιοδήποτε δυσάρεστο ιατρικό συμβάν που σε οποιαδήποτε δόση φαρμάκου:

- έχει ως αποτελέσματα τον θάνατο
- είναι απειλητικό για την ζωή (ορίζεται ως ένα γεγονός στο οποίο το άτομο κινδύνευε με θάνατο κατά τη στιγμή της εκδήλωσης)
- απαιτεί νοσηλεία σε νοσοκομείο ή προκαλεί παράταση της προγραμματισμένης νοσηλείας
- προκαλεί μόνιμη ή σημαντική ανικανότητα
- είναι υπεύθυνο για μια συγγενή ανωμαλία / μειονεξία γέννησης
- είναι υπεύθυνο για ένα σημαντικό ιατρικό συμβάν

6.2 Σοβαρότητα του Ανεπιθύμητου Συμβάντος

- Ήπια (βαθμός 1) – πρόκληση δυσφορίας, αλλά συνέχιση των φυσιολογικών καθημερινών δραστηριοτήτων
- Μέτρια (βαθμός 2) - αρκετή δυσφορία ώστε να περιορίζονται ή να επηρεάζονται οι συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες
- Σοβαρή (βαθμός 3) - αδυναμία εκτέλεσης της συνήθους δραστηριότητας
- Πολύ σοβαρή (βαθμός 4) - απειλητική για την ζωή του ασθενή

6.3 Τεκμηρίωση Ανεπιθύμητων Συμβάντων – Αναφορά

Οι συμμετέχοντες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ΑΕ. Όλα τα ΑΕ που εμφανίζονται μετά την υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, πρέπει να καταγράφονται πλήρως στο CRF του ασθενή. Κάθε παρενέργεια θα πρέπει να περιγράφεται λεπτομερώς (εκτός των άλλων θα περιλαμβάνει τις ημερομηνίες έναρξης και αποδρομής, την σοβαρότητα, την σχέση με το ερευνητικό προϊόν, την δράση και την έκβαση).

Το SAE πρέπει να αναφερθεί αμέσως (εντός 24 ωρών από την στιγμή διαπίστωσης εκ μέρους του ερευνητή) και πρέπει να παρακολουθείται μέχρι την επίλυση ή την σταθεροποίηση του. Εάν απαιτείται, σύμφωνα με τους τοπικούς νόμους και κανονισμούς, το SAE πρέπει να αναφέρεται στην Επιτροπή Δεοντολογίας και στις Ρυθμιστικές Αρχές.

6.4 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία ορίζεται ως τυχαία ή σκόπιμη χορήγηση οποιασδήποτε δόσης ενός προϊόντος που θεωρείται αφενός μεν υπερβολική, αφετέρου ιατρικά σημαντική. Όλες οι περιπτώσεις υπερδοσολογίας πρέπει να αναφέρονται ως SAE.

7. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

7.1 Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο

Η μελέτη πρέπει να διεξάγεται όπως περιγράφεται στο παρόν εγκεκριμένο πρωτόκολλο. Ο ερευνητής δεν θα πρέπει να προβαίνει σε καμία απόκλιση ή αλλαγή στο πρωτόκολλο χωρίς προηγούμενη αναθεώρηση και τεκμηριωμένη έγκριση / θετική γνώμη από την IRB / IEC για κάθε τροποποίηση, εκτός εάν είναι απαραίτητο για την αντιμετώπιση ενός άμεσου κινδύνου των συμμετεχόντων στην μελέτη. Κάθε σημαντική απόκλιση πρέπει να τεκμηριώνεται στο CRF.

7.2 Διατήρηση αρχείων

Ο ερευνητής υποχρεούται να διατηρεί αρχεία καταγραφής των προϊόντων, τα αντίγραφα των CRF (ή ηλεκτρονικών αρχείων) και τα έγγραφα πηγής για το μέγιστο χρονικό διάστημα που απαιτείται από τους ισχύοντες κανονισμούς και κατευθυντήριες γραμμές ή διαδικασίες του ιδρύματος ή για την περίοδο που ορίζεται από τον ανάδοχο, αν αυτή είναι μεγαλύτερη. Εάν ο ερευνητής αποσυρθεί από την μελέτη (π.χ. μετεγκατάσταση, συνταξιοδότηση), τα αρχεία μεταφέρονται σε έναν αμοιβαία συμφωνηθέντα φορέα (π.χ. έναν άλλο ερευνητή).

7.3 Έντυπα Αναφοράς Περιπτώσεων

Ο ερευνητής υποχρεούται να καταρτίζει και να διατηρεί επαρκή και ακριβή ιστορικά περιπτώσεων, με σκοπό την καταγραφή όλων των παρατηρήσεων και άλλων στοιχείων που σχετίζονται με την έρευνα για κάθε άτομο που αντιμετωπίζεται κατά την διάρκειά της. Τα δεδομένα που αναφέρθηκαν σχετικά με το CRF που προέρχονται από τα έγγραφα προέλευσης πρέπει να είναι συνεπή με τα πρωτότυπα έγγραφα ή οι αποκλίσεις πρέπει να εξηγούνται. Η εμπιστευτικότητα των αρχείων, τα οποία θα μπορούσε να εντοπίσει ο ερευνητής, πρέπει να προστατεύεται με την τήρηση των κανόνων περί απορρήτου και εμπιστευτικότητας σύμφωνα με τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις. Ο ερευνητής θα διατηρεί δελτίο υπογραφών για να

τεκμηριώνει τις υπογραφές και τα αρχικά όλων των προσώπων που είναι εξουσιοδοτημένα να κάνουν εγγραφές ή / και διορθώσεις σε CRF. Το ολοκληρωμένο CRF, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε εγγράφου SAE, θα πρέπει να επανεξεταστεί αμέσως, να υπογραφεί και να χρονολογηθεί από ειδικευμένο ιατρό, ο οποίος είναι ερευνητής ή υπεύθυνος επαλήθευσης. Ο ερευνητής πρέπει να διατηρεί αντίγραφο των CRF, συμπεριλαμβανομένων των αρχείων των αλλαγών και διορθώσεων.

8. ΓΛΩΣΣΑΡΗ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

AE : Adverse Event- Ανεπιθύμητο Γεγονός

CRF: Case Report Form- Έντυπο Αναφοράς Περιστατικών

CRO: Contract Research Organization

cystLT: cystic Leukotrienes- Κυστεϊνικά Λευκοτριένια

FEF₂₅₋₇₅ : Βίαιη εκπνευστική ροή στα ενδιάμεσα 50% της FVC

FEV₁ : Forced Expiratory Volume at 1 second- Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα σε ένα δευτερόλεπτο

FVC: Forced Volume Capacity- Βίαιη Ζωτική Χωρητικότητα

PEF : Peak Expiratory Flow- Μέγιστη Εκπνευστική Ροή

GCP : Good Clinical Practice- Ορθή Κλινική Πρακτική

ICH: International Conference of Harmonization

IEC: International Ethics Committee-Διεθνής Επιτροπή Ηθικής

LTA₄: Λευκοτριένιο A₄

LTB₄: Λευκοτριένιο B₄

LTC₄: Λευκοτριένιο C₄

LTD₄: Λευκοτριένιο D₄

LTE₄: Λευκοτριένιο E₄

SAE: Serious Adverse Event- Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν

SatO₂ : Oxygen Saturation- Κορεσμός του αίματος σε οξυγόνο

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pollart SM, Compton RM, Elward KS. Management of acute asthma exacerbations. *Am Fam Physician* 2011;40-47
2. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISSAC): *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
3. World Health Organization (WHO). Bronchial Asthma-What is asthma? WHO News, 2013.
4. Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow reacting smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis. *Q J Exp Physiol* 1940, 30:121-145.
5. Borgeat P, Samuelsson B. Metabolism of arachidonic acid in polymorphonuclear leukocytes. Structural analysis of novel hydroxylated compound. *J Biol Chem* 1979, 254:7865-7867.
6. Schleimer RP, MacGlashan DW Jr, Peters SP, Pinckard RN, Adkinson NF Jr, Lichtenstein LM. Characterization of inflammatory mediator release from purified human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1986, 133:614-617]
7. Weller PF, Lee CW, Foster DW, Lorey EJ, Austen KF, Lewis RA. Generation and metabolism of 5-lipoxygenase pathway leukotrienes by human eosinophils: predominant production of leukotriene C4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983, 80:7626-7630.
8. Rankin JA, Hitchcock M, Mevrill W, Back MK, Brashler JR, Askenase PW. IgE dependent release of leukotriene C4 from alveolar macrophages. *Nature* 1982, 297:329-331
9. Schonfeld W, Schluter B, Hilger R, Konig W. Leukotriene generation and metabolism in isolated human lung macrophages. *Immunology* 1988, 65:529-536.
10. Spector SL. Leukotriene inhibitors and antagonists in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995, 75:463-474.
11. Holgate ST, Dahlen SE, eds. SRS-A to leukotrienes. The dawning of a new treatment. Oxford: Blackwell Science 1997.
12. Henderson WR Jr. Eicosanoids and lung inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135:1176-1185.
13. Miller DK, Gillard JW, Vickers PJ, Sadowski S, Leveille C, Mancini JA, et al. Identification and isolation of a membrane protein necessary for leukotriene production. *Nature* 1990, 343:278-281.
14. Dixon RA, Diehl RE, Opas E, Rands E, Vickers PJ, Evans JF, et al. Requirement of a 5-lipoxygenase-activating protein for leukotriene synthesis. *Nature* 1990, 343:282-284.
15. Reid GK, Kargman S, Vickers PJ, Mancini JA, Leveille C, Ethier D, et al. Correlation between expression of 5-lipoxygenase-activating protein, 5-

- lipxygenase, and cellular leukotriene synthesis. *J Bio Chem* 1990, 265:19818-19823.
16. Ricardo Antonio Tan and Sheldon L. Spector. Antileukotriene agents. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1997, 3:215-220.
 17. Holgate ST, Bradding P, Sampson AP. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: New directions in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98(1):1-12.
 18. Wenzel SE, Larsen GL, Johnston K, Voelkel NF, Westcott JY. Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142:112-19.
 19. Wenzel SE, Westcott JY, Larsen GL. Bronchoalveolar lavage fluid mediator levels 5 minutes after allergen challenge in atopic subjects with asthma: relationship to the development of late asthmatic response. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 87:540-8.
 20. Christie PE, Tagari P, Fordhutchinson AW, et al. Urinary leukotriene-E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive astatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143:1025-9.
 21. Hay DWP, Torphy TJ, Undem BJ. Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks. *Trends Pharmacol Sci* 1995, 16:304-309.
 22. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilkkä V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet* 1993, 341:989-990.
 23. Panettien RA, Ciocca V, Hay DWP. The inhibitory effects of pranlukast, a leukotriene receptor antagonist against LTD4 - Induced potentiation of human airway smooth muscle proliferation (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:A842.
 24. Ellia JL, Undem BJ. Role of peptidoleukotrienes in capsaicin-sensitive sensory fibre-mediated responses in guinea-pig airways. *J Physiol (Lond)* 1991, 436:469-484.
 25. Wechsler ME, Garpestad E, Flier Sr, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zarfirlukast. *JAMA* 1998, 279:455-457.
 26. Josefson D. Asthma drug linked with Churg - Strauss syndrome. *Br Med* 1997, 315:330.
 27. Barnes N. Replacing or reducing high - dose oral corticosteroids with alternative asthma controller therapies: implications for leukotriene receptor antagonists. *Eur Respir Rev* 1998, 8:63, 1054-1055.
 28. Dahlen B, Zetterstrom O, Bjorck T, Dahlen S-E. The leukotriene antagonist ICI-204,219 inhibits the early airway reaction to cumulative bronchial challenge with allergen in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1994, 7:324-331.

29. Dahlen S-E, Dahlen B, Ihren E, Zetterstrom O, Dahlen S-E. Inhibition of allergen-induced airway obstruction and leukotriene generation in atopic asthmatics by the leukotriene - biosynthesis inhibitor Bayx1005. *Thorax* 1997, 52:342-347.
30. Hui, KP, Taylor IK, Taylor GW, Rubin P, Kesterson J, Barnes NC, Barnes PJ. Effect of a 5-lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway responses after allergen challenge in asthmatic patients. *Thorax* 1991, 46:184-189.
31. Roquet A, Dahlen B, Kumlin M, et al. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155:1856-1863.
32. Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, et al. Role of leukotrienes in exercise induced asthma. Inhibitory effect of ICI 2047 219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145:746-749.
33. Israel E, Dermarkarian R, Rosenberg M, et al. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med* 1990, 323:1740-4.
34. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB, for the Montelukast Clinical Research Study Group. Montelukast, a Once-Daily Leukotriene Receptor Antagonist, in the Treatment of Chronic Asthma. A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial. *Archives of Internal Medicine* 1998, (158):1213-1220.
35. Taki F, Suzuki R, Torli K, Matsumoto S, Taniguchi H, Takagi K. Reduction of the severity of bronchial hyperresponsiveness by the novel leukotriene antagonist 4-oxo-8-[4-(4-phenylbutoxy)benzoylamino]-2-(tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran hemihydrate. *Arzneimittel-forschung* 1994, 44(3):330-333.
36. Suissa S, Dennis R, Ernst P, Sheehy O, Wood Dauphinee S. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild to moderate asthma: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Intern Med* 1997, 126:177-183.
37. Israel E, Cohli J, Dube L, Drazen J, Zileuton Study Group: Chronic 5-lipoxygenase inhibition by zileuton significantly decreases the requirement for acute steroid treatment of asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151:A678.
38. Reiss TF, White R, Noonan G, Korenblat P, Hess J, Shingo S, Montelukast Study Group. Montelukast (MK-0476), A CYSCT1 receptor antagonist, improves the signs and symptoms of asthma over one year of treatment (abstract). *Eur Respir Journal* 1997, 10(25):437S.

